

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-129

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 C 65/24  
69/76  
69/94  
205/57

識別記号

A

庁内整理番号

7419-4H  
6917-4H  
6917-4H  
6761-4H※

④ 公開 平成2年(1990)1月5日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全28頁)

④ 発明の名称 ビフェニル誘導体

② 特 願 昭63-199676

② 出 願 昭63(1988)8月10日

優先権主張 ② 1987年8月10日 ③ イギリス(GB) ③ 8718906

② 1987年8月17日 ③ イギリス(GB) ③ 8719441

⑦ 発 明 者 塩 川 洋 一 大阪府茨木市穂積台9-814  
 ⑦ 発 明 者 奥 村 和 央 大阪府堺市原山台4-13-7  
 ⑦ 発 明 者 瀧 本 浩 一 兵庫県宝塚市山本台3-11-3  
 ⑦ 発 明 者 嶽 一 彦 大阪府大阪市平野区瓜破西1-14-19-457  
 ⑧ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地  
 ⑧ 代 理 人 弁理士 青 木 高

最終頁に続く

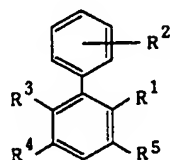
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ビフェニル誘導体

## 2. 特許請求の範囲

一般式



[ 式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、 $R^2$  は水素、ハロゲン、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロ(低級)アルキル基またはアル(低級)アルコキシ基、 $R^4$  は低級アルキル基、 $R^5$  はヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基をそれぞれ意味する ]

で示されるビフェニル誘導体およびその塩。

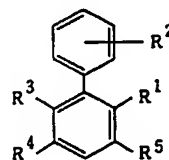
## 3. 発明の詳細な説明

## [ 産業上の利用分野 ]

この発明は、筋収縮抑制作用を有する新規なビフェニル誘導体に関するものであり、医療の分野で利用される。

## [ 問題点を解決するための手段 ]

この発明の目的とするビフェニル誘導体は新規であり、下記一般式 [ I ] で示すことができる。

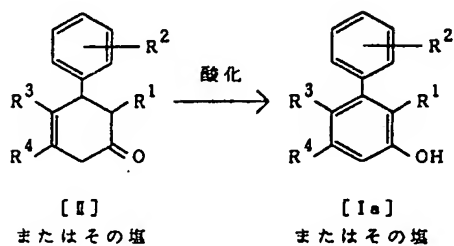


[ I ]

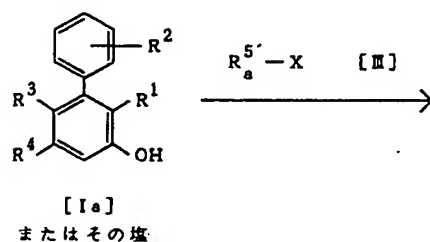
[ 式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、 $R^2$  は水素、ハロゲン、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロ(低級)アルキル基またはアル(低級)アルコキシ基、 $R^4$  は低級アルキル基、 $R^5$  はヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基をそれぞれ意味する ]

目的化合物[I]またはその塩は下記反応式で説明される製造法によって製造することができる。

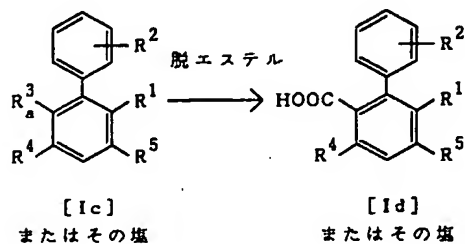
製造法 1



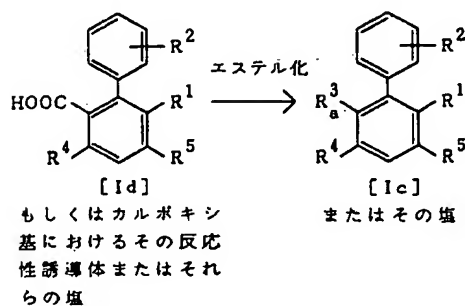
製造法 2



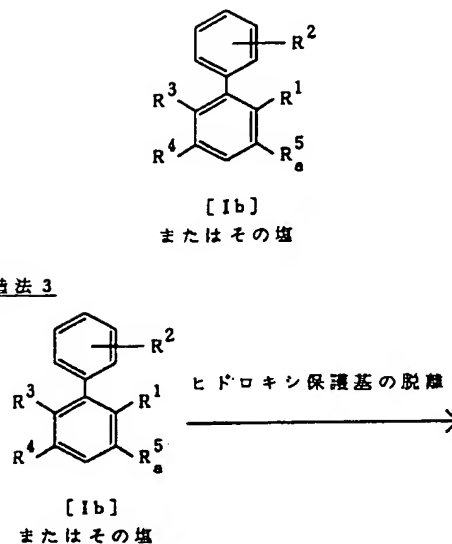
製造法 4



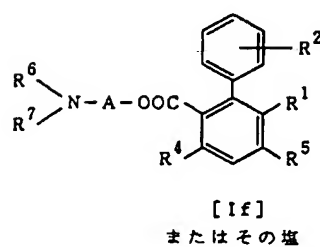
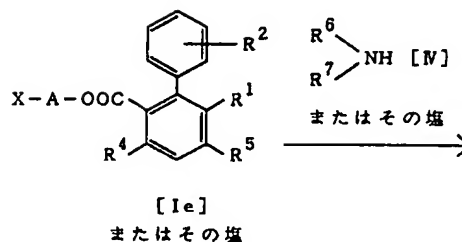
製造法 5



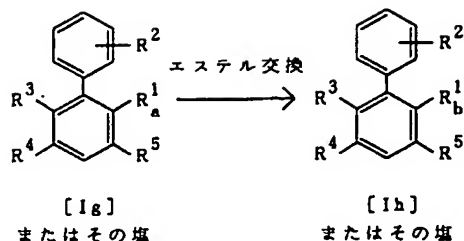
製造法 3



製造法 6



## 製造法 7



[式中、 $R^1_a$  および  $R^1_b$  はそれぞれ異ったエステル化されたカルボキシ基、 $R^3_a$  はエステル化されたカルボキシ基、 $R^5_a$  は保護されたヒドロキシ基、 $R^5_a$  はヒドロキシ保護基、 $R^6$  および  $R^7$  は、それぞれ低級アルキル基またはアル（低級）アルキル基を意味するかまたは、 $R^6$  と  $R^7$  は隣接する窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよい複素環基を形成する、A は低級アルキレン基、X は脱離基をそれぞれ意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ前と同じ意味である]

シアノエトキシカルボニル、シアノプロポキシカルボニル等]、ハロ（低級）アルコキシカルボニル[例えばクロロメトキシカルボニル、クロロエトキシカルボニル、クロロプロポキシカルボニル、プロモエトキシカルボニル、プロモプロポキシカルボニル等]、カルボキシ（低級）アルコキシカルボニル[例えばカルボキシメトキシカルボニル、カルボキシエトキシカルボニル、カルボキシプロポキシカルボニル等]、低級アルコキシカルボニル（低級）アルコキシカルボニル[例えばメトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルメトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルメトキシカルボニル、メトキシカルボニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルプロポキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルプロポキシカルボニル等]、ヒドロキシ（低級）アルコキシカルボニル[例えばヒドロキシメトキシカルボニル、ジヒドロキシエトキシカルボニル、ジ

この明細書の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1～6個を有する基を意味するものとする。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、低級アルコキシカルボニル[例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等]、シクロ（低級）アルコキシカルボニル[例えばシクロプロポキシカルボニル、シクロブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等]、アル（低級）アルコキシカルボニル[例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル等]、シアノ（低級）アルコキシカルボニル[例えばシアノメトキシカルボニル、

ヒドロキシプロポキシカルボニル等]、モノまたはジ置換アミノ（低級）アルコキシカルボニル[例えばモノまたはジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルコキシカルボニル（例えばジメチルアミノメトキシカルボニル、ジメチルアミノエトキシカルボニル、ジメチルアミノプロポキシカルボニル、ジメチルアミノブトキシカルボニル、ジエチルアミノエトキシカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノエトキシカルボニル等）、N-低級アルキル-N-アル（低級）アルキルアミノ（低級）アルコキシカルボニル（例えばN-ベンジル-N-メチルアミノメトキシカルボニル、N-ベンジル-N-メチルアミノエトキシカルボニル、N-ベンジル-N-エチルアミノエトキシカルボニル、N-ベンジル-N-プロピルアミノエトキシカルボニル、N-ベンジル-N-イソプロピルアミノプロポキシカルボニル等）、モノまたはジ（ヒドロキシ（低級）アルキル）アミノ（低級）アルコキシカルボニル（例えばジ（ヒドロキシメチル）アミノメトキシカルボニル、ジ（ヒド

ロキシエチル)アミノエトキシカルボニル、ジ(ヒドロキシエチル)アミノプロポキシカルボニル等)、複素環置換カルボニルアミノ(低級)アルコキシカルボニル(例えばニコチンアミドエトキシカルボニル等)等]、複素環置換(低級)アルコキシカルボニル、より好ましくはN-含有またはN-およびO-含有5~6員複素環置換(低級)アルコキシカルボニル[例えばビペリジノメトキシカルボニル、ビペリジノエトキシカルボニル、ビペリジノプロポキシカルボニル、ビペリジノブトキシカルボニル、ビペラジニルメトキシカルボニル、ビペラジニルエトキシカルボニル、ビペラジニルプロポキシカルボニル、ビペラジニルブトキシカルボニル、モルホリノメトキシカルボニル、モルホリノエトキシカルボニル、モルホリノプロポキシカルボニル、モルホリノブトキシカルボニル等]で該複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等のヒドロキシ(低級)アルキル、例えばメト

(低級)アルコキシカルボニル[例えばフェニルチオメトキシカルボニル、フェニルチオエトキシカルボニル、フェニルチオプロポキシカルボニル等]、アリールスルホニル(低級)アルコキシカルボニル[例えばフェニルスルホニルメトキシカルボニル、フェニルスルホニルエトキシカルボニル、フェニルスルホニルプロポキシカルボニル等]、アリールスルフィニル(低級)アルコキシカルボニル[例えばフェニルスルフィニルメトキシカルボニル、フェニルスルフィニルエトキシカルボニル、フェニルスルフィニルプロポキシカルボニル等]、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルケニルオキシカルボニル[例えばジメチルアミノビニルオキシカルボニル、ジメチルアミノプロピニルオキシカルボニル、ジメチルアミノブテニルオキシカルボニル、ジメチルアミノペンテニルオキシカルボニル、ジエチルアミノブテニルオキシカルボニル、ジエチルアミノペンテニルオキシカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノブテニルオキシカルボニル

キシフェニル等の置換フェニル、例えばビペリジノ等の複素環基のような置換基で置換されているもよい、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルオキシ(低級)アルコキシカルボニル[例えばジメチルアミノメトキシエトキシカルボニル、ジエチルアミノエトキシエトキシカルボニル等]、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルチオ(低級)アルコキシカルボニル[例えばジメチルアミノメチルチオエトキシカルボニル、ジエチルアミノエチルチオエトキシカルボニル等]、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルスルホニル(低級)アルコキシカルボニル[例えばジメチルアミノメチルスルホニルエトキシカルボニル、ジエチルアミノエチルスルホニルエトキシカルボニル等]、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルスルフィニル(低級)アルコキシカルボニル[例えばジメチルアミノメチルスルフィニルエトキシカルボニル、ジエチルアミノエチルスルフィニルエトキシカルボニル等]、アリールチオ

等]、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキニルオキシカルボニル[例えばジメチルアミノエチニルオキシカルボニル、ジメチルアミノプロピニルオキシカルボニル、ジメチルアミノブチニルオキシカルボニル、ジメチルアミノペンチニルオキシカルボニル、ジエチルアミノブチニルオキシカルボニル、ジエチルアミノペンチニルオキシカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノブチニルオキシカルボニル等]、複素環置換(低級)アルキニルオキシカルボニル、より好ましくはN-含有またはN-およびO-含有5~6員複素環置換(低級)アルキニルオキシカルボニル[例えばビペリジノブチニルオキシカルボニル、ビペリジノペンチニルオキシカルボニル、ビペラジニルブチニルオキシカルボニル、ビペラジニルペンチニルオキシカルボニル、モルホリノブチニルオキシカルボニル、モルホリノペンチニルオキシカルボニル等]で該複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキルのような置換基で置換されているもよい、低級アルコキシ

(低級)アルコキシカルボニル[例えばメトキシメトキシカルボニル、メトキシエトキシカルボニル、メトキシプロポキシカルボニル、エトキシエトキシカルボニル等]、複素環およびヒドロキシ置換(低級)アルコキシカルボニル、より好ましくはN-含有またはN-およびO-含有5~6員複素環およびヒドロキシ置換(低級)アルコキシカルボニル[例えばピペリジノ(ヒドロキシ)エトキシカルボニル、ピペリジノ(ヒドロキシ)プロポキシカルボニル、ピペラジニル(ヒドロキシ)エトキシカルボニル、ピペラジニル(ヒドロキシ)プロポキシカルボニル、モルホリノ(ヒドロキシ)エトキシカルボニル、モルホリノ(ヒドロキシ)プロポキシカルボニル、モルホリノ(ヒドロキシ)ブトキシカルボニル等]で該複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキルのような置換基で置換されていてもよい、複素環置換オキシカルボニル、より好ましくはN-含有またはN-およびO-含有5~6員複素環置換オキシカルボニル[例えばピペリジルオキシカ

ルボニル、ピペラジニルオキシカルボニル、モルホリニルオキシカルボニル、ピロリジニルオキシカルボニル等]で該複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキルのような置換基で置換されていてもよい、等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては、ふっ素、塩素、臭素および沃素が挙げられる。

好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられ、それらの中でさらに好ましいものとしては $C_1 \sim C_4$ アルキル基が挙げられ、最も好ましいものはメチル基である。

好適な「低級アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のような直鎖または分枝鎖アルコキシ基が挙げられ、それらの中でさらに好ましいものとしては $C_1 \sim C_4$ アルコキ

シ基が挙げられ、最も好ましいものはメトキシ基である。

好適な「ハロ(低級)アルキル基」としては、クロロメチル、ブromoメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル等が挙げられる。

好適な「アル(低級)アルコキシ基」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ベンズヒドリルオキシ等が挙げられる。

好適な「保護されたヒドロキシ基」としては、置換(低級)アルコキシ[例えば、低級アルコキシ(低級)アルコキシ(例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ等)、低級アルコキシ(低級)アルコキシ(低級)アルコキシ(例えば、メトキシエトキシメトキシ等)、置換または非置換アル(低級)アルコキシ(例えば、ベンジルオキシ、ニトロベンジルオキシ等)等]、アシルオキシ[例えば、低級アルカノイルオキシ(例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ等)、置換スルホニルオキシ(例えば、メ

シルオキシ、トシルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ等)、置換または非置換アル(低級)アルコキシカルボニルオキシ(例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ、プロモベンジルオキシカルボニルオキシ等)等]、トリ(低級)アルキルシリルオキシ[例えば、トリメチルシリルオキシ等]などが挙げられる。

好適な「ヒドロキシ保護基」としては、置換(低級)アルキル[例えば、低級アルコキシ(低級)アルキル(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル等)、低級アルコキシ(低級)アルコキシ(低級)アルキル(例えば、メトキシエトキシメチル等)、置換または非置換アル(低級)アルキル(例えば、ベンジル、ニトロベンジル等)等]、アシル[例えば、低級アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル等)、置換スルホニル(例えば、メシル、トシル、ベンゼンスルホニル等)、置換または非置換アル(低級)アルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、プロモベンジルオキシカルボニル

ル等)等]、トリ(低級)アルキルシリル[例えば、トリメチルシリル等]などが挙げられる。

好適な「アル(低級)アルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

$R^6$ 、 $R^7$  および隣接する窒素原子によって形成される好適な「複素環基」としては、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ-1-イル等が挙げられ、該複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等のヒドロキシ(低級)アルキル、例えば、メトキシフェニル等の置換フェニル、例えばピペリジノ等の複素環基のような置換基で置換されていてもよい。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられる。

この点に関して付言すれば、化合物[Ia]~[Ib]は化合物[I]の範囲内に含まれ、従ってこれらの化合物[Ia]~[Ib]の好適な塩類については上記目的化合物[I]で例示したような塩類を参照すればよい。

この発明の目的化合物[I]の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物[Ia]またはその塩は、化合物[II]またはその塩を酸化することにより製造することができる。

化合物[II]の好適な塩としては、化合物[I]について例示したものと同一塩が挙げられる。

この酸化反応はシクロヘキセン環またはシクロヘキサジエン環のベンゼン環への酸化に利用される常法、例えば、二酸化マンガ、四酢酸鉛、酢酸水銀、ハロゲン[沃素、臭素等]、酸素、過酸化水素、過酸化ニッケル、イオウ、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ、過マンガン酸カリウム等のような酸化剤を使用す

好適な「脱離基」としてはハロゲン[例えば、塩素、臭素、ふっ素、沃素等]、スルホニルオキシ[メシルオキシ、トシルオキシ、フェニルスルホニルオキシ等]などの酸残基が挙げられる。

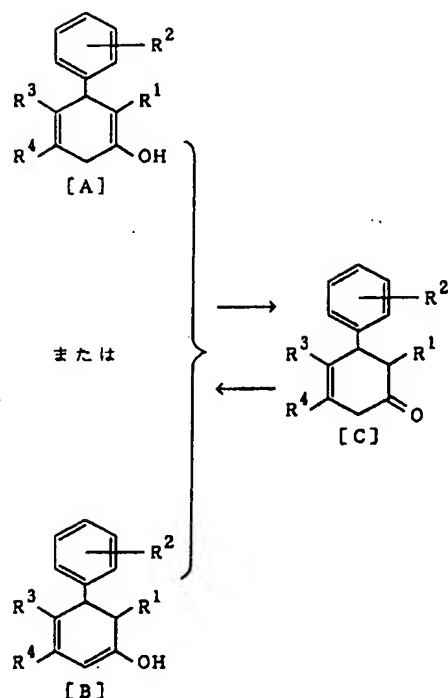
目的化合物[I]の好適な医薬として許容される塩類は常用の無毒性塩類であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩のような無機塩基塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩のような有機塩基塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸付加塩、例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

る方法によって行われる。

反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒の存在下に行うことができる。

反応温度は特に限定されることなく室温、加温下ないし加熱下で行う。

化合物[II]は次式で示すような互変異性体として存在する。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前と同じ意味]

ル、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような慣用の溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒は、使用される出発化合物[I a]、化合物[II]および塩基の種類に応じて適宜選択することができる。化合物[II]が液体の場合は、それを溶媒として用いることもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却ないし加熱下に行われる。

### 製造法 3

目的化合物[I a]またはその塩は、化合物[I b]またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付することにより製造することができる。

この反応は加水分解、還元等のような常法によって行われる。

加水分解は塩基またはルイス酸を含めた酸の存在下に行うのが好ましい。

これらすべての互変異性体は、この出願の範囲に包含されるが、この明細書中では便宜上それらの異性体は、すべて式[C]で表わすこととする。

### 製造法 2

目的化合物[I b]またはその塩は、化合物[I a]またはその塩と化合物[II]とを反応させることにより製造することができる。

この反応は、アルカリ金属水素化物[例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等]、アルカリ土類金属水素化物[例えば、水素化カルシウム、水素化マグネシウム等]、アルカリ金属水酸化物[例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等]、アルカリ金属炭酸塩[例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等]、アルカリ金属炭酸水素塩[例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等]、アルカリ金属アルコキシド[例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド等]等の塩基の存在下に行うことが好ましい。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール

好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、それらの金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等の無機酸が挙げられる。

例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなルイス酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、テトラヒドロフラン、それらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中

でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

脱離反応に適用されうる還元法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせである。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金黒等の白金触媒、例えばパラジウム黒、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒のような慣用の触媒である。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。さらに化学的

ルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸もしくは酸性イオン交換樹脂を用いる酸性条件での加水分解で行うことができる。

この反応は、水、アセトン、メタノール、エタノール等のアルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはこれらの混合物等の慣用の溶媒中で行うことができる。

反応温度は特に限定されず、室温、加温下ないし加熱下に反応を行うことができる。

#### 製造法 5

目的化合物[Ic]またはその塩は、化合物[I d]もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩をエステル化反応に付すことにより製造することができる。

このエステル化反応は化合物[I d]もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩を、導入するアルコールと反応させることにより行なわれる。

上記のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物、酸臭化物などの酸ハ

還元を使用する前記酸が液状である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。さらにまた、接触還元を使用される好適な溶媒としては、前記溶媒のほか、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の慣用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。

この反応の反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

#### 製造法 4

目的化合物[I d]またはその塩は、化合物[I c]またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造することができる。

脱エステル反応は、いわゆるエステル結合を開裂してカルボキシ官能基に変えるために通常適用されるそれ自体慣用の方法によって行われ、例えば、アルカリ金属水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩〔水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等〕のような塩基を用いる塩基加水分解または塩酸、硫酸等の無機酸もしくは蟻酸、酢酸、トリフ

ロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、エステル等が挙げられる。

この反応は、通常、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、ピリジン、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中で行われる。導入するアルコールが液体の場合は、これを溶媒としても用いることができる。化合物[I d]を遊離酸または塩の形で用いる場合は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩化ホスホリル、ビスマイヤー試薬等のような慣用の縮合剤を用いて反応を行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されることなく冷却下、室温ないし加熱下で行うことができる。

反応は、通常、塩基などの促進剤の存在下あるいは不存在下で行うことができる。



製造法 6

目的化合物[I f]またはその塩は化合物[I e]またはその塩を化合物[IV]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[IV]の好適な塩類の例としては、化合物[I]について例示したものと同一酸付加塩を挙げることができる。

この反応は、通常、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロメタン、その他この反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはこれらの混合物中で行うことができる。

反応温度は特に限定されることはなく室温、加温下ないし加熱下で行うことができる。

この反応は、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム、水素化マグネシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩または炭酸水素塩等のような無機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の第三級アミン類のような有機塩基の存在下に反応を行うこともできる。

この反応はまた、沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物の存在下に行うこともできる。

製造法 7

目的化合物[I b]またはその塩は、化合物[I g]またはその塩をエステル交換反応に付すことにより製造することができる。

この反応は、化合物[I g]またはその塩と、R<sup>1</sup><sub>a</sub>と異なったエステル部分を導入するためのアルコールとを反応させることにより行なわれる。

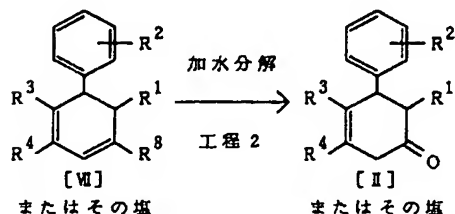
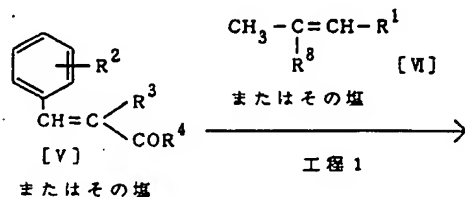
この反応は、例えばメタンスルホン酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸、硫酸、ナトリウムアルコキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.

0]ウンデカー7-エン、トリエチルアミン等の酸または塩基の存在下で行われる。

この反応は通常、トルエン、ベンゼン他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行なわれ、上記のアルコールもまた溶媒として使用できる。

反応温度は限定されず、この反応は、室温または加温下または加熱下に行なわれることが好ましい。

出発物質のうち、化合物[II]は新規であり、以下の反応式で示される製造法により合成することができる。

製造法 A

[式中、R<sup>8</sup>はイミノ含有複素環-N-イル基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前と同じ意味である]

好適な「イミノ含有複素環-N-イル基」としては、シクロヘキサジエン環の炭素原子と結合するイミノ基を含有する複素環基が挙げられ、より好ましくは、モルホリノ、ピペリジノ等の飽和5～6員イミノ含有複素環-N-イル基が例示される。

化合物[II]の製造法を以下詳細に説明する。

製造法 A工程 1 :

化合物[VII]またはその塩は、化合物[V]を化合



化合物[I]の投与量は患者の年齢および状態によって変化するが、化合物[I]は平均1回投与量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgで疾患の治療に有効である。

一般的には、1日当り0.1mg/個体～約1000mg/個体の間の量を投与すればよい。

#### [発明の効果]

目的化合物[I]の有用性を示すために、化合物[I]の代表的化合物数種の薬理試験結果を以下に示す。

#### 試験

##### i) 試験法

体重約600gの雄モルモットを放血により屠殺し、膀胱の排尿筋のストリップ(約20mm×5mm)を切除し、酸素95%と二酸化炭素5%とのガス混合物で飽和したクレブス溶液中に初期張力1.0gで懸垂した。浴液温を37℃に維持した。

組織片を約5mm離れて取り巻いた一對の白金電極により排尿筋を電氣的に刺激した(電場刺激)。刺激は持続時間0.5ないし2ミリ秒、周波

数10ないし20Hzの矩形波であり、5分間隔で5秒間適用した。排尿筋の機械的応答を圧トランスデューサーによりポリグラフに記録した。

排尿筋の電気刺激に対する応答が安定した時点で試験薬物を浴液に加え、試験薬物投与後の排尿筋応答の振幅を投与前期間のそれと比較した。試験は試験薬物の各濃度について幾つかの別の試験試料について実施し、 $IC_{50}$ 値を濃度-活性関係曲線から計算した。

##### i) 試験化合物

(a) 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

(b) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(c) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-フェネチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボ

キシレート・塩酸塩

(d) 2-(2-ジエチルアミノエチル) 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

(e) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

(f) 2-メチル 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

##### ii) 試験結果

化 合 物	収 縮 抑 制 $IC_{50}$ (g/mg)
(a)	$6.9 \times 10^{-6}$
(b)	$3.4 \times 10^{-6}$
(c)	$8.0 \times 10^{-7}$
(d)	$6.4 \times 10^{-7}$
(e)	$4.2 \times 10^{-6}$
(f)	$2.2 \times 10^{-6}$

以上の試験結果から明らかなように、目的化合物[I]およびその塩類は筋収縮抑制作用を有し、例えば頻尿症の治療に有用である。

原料化合物[II]中、それらのある種のものもまた筋収縮抑制作用を有する。

## 〔実施例〕

以下、製造例および実施例により、この発明を更に詳細に説明する。

## 製造例 1

アセト酢酸イソプロピル (28.83 g)、モルホリン (17.42 g) および酢酸 (0.75 g) のシクロヘキサン (60 ml) 中混合物を水を除去しながら 1.5 時間還流する。溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留して、3-モルホリノクロトン酸イソプロピル (35.82 g) の黄色油状物を得る。

沸点: 110~112°C/0.15mmHg

## 製造例 2

アセト酢酸メチル (23.22 g)、ピペリジン (17.03 g) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g) のベンゼン (50 ml) 中混合物を水を除去しながら 5 時間還流する。溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留して、3-ピペリジノクロトン酸メチル (26.33 g) の黄色油状物を得る。

沸点: 111~114°C/0.10mmHg

J=6Hz), 4.56 (2H, t, J=6Hz), 7.2-8.36 (5H, m), 2.50 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=6Hz), 4.30 (2H, t, J=6Hz), 7.2-8.36 (5H, m)

- (2) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸フェネチル
- (3) 2-アセチル-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペン酸イソプロピル
- (4) 2-アセチル-3-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-プロペン酸イソプロピル
- (5) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸エチル
- (6) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸シクロペンチル
- (7) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸ベンジル
- (8) 2-アセチル-3-フェニル-2-プロペン酸イソプロピル
- (9) 2-アセチル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペン酸イソプロピル
- (10) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸第三級ブチル

## 製造例 3

2-ニトロベンズアルデヒド (1.51 g)、アセト酢酸 2-シアノエチル (1.55 g)、モルホリン (0.23 ml) および酢酸 (0.15 ml) のベンゼン (5 ml) 中混合物を、ディーン・スターク装置により水を連続的に除去しながら 1 時間還流し、冷却する。混合物を酢酸エチルで希釈して水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルとの混液で溶出、精製して、2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 2-シアノエチルの E および Z 異性体混合物 (2.43 g) を得る。

IR (neat): 2250  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例 4

製造例 3 と同様にして以下の化合物を得る。

- (1) 2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 2-クロロエチル。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.23 (3H, s), 3.80 (2H, t,

-2-プロペン酸第三級ブチル

- (11) 2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸イソプロピル
- (12) 2-アセチル-3-フェニル-2-プロペン酸 2-シアノエチル

IR (neat): 2250, 1730, 1700, 1660,

1620  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例 5

2-アセチル-3-(2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 2-シアノエチル (65.6 g) および 3-モルホリノ-2-ブテン酸メチル (42.2 g) のベンゼン (200 ml) 中混合物を、ディーン・スターク装置により水を連続的に除去しながら 30 時間還流し、冷却する。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルとの混液で溶出して精製する。目的化合物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下に留去する。残渣をジエチルエーテルで粉砕して得る粉末をイソプロパノールとメタノールとの混合物から再結晶して、1-メチル-3-

(2-シアノエチル) 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート (50.04 g) を橙色粉末として得る。

融点 : 119-120°C

#### 製造例 6

2-ニトロベンズアルデヒド (15.11 g)、アセト酢酸メチル (23.22 g)、モルホリン (13.07 g) および酢酸 (3.00 g) のベンゼン (150 ml) 溶液を15時間還流し、この間生成する水を共沸により留去する。この混合物を常温に冷却し、2回水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、次いで残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混合物で粉碎し、生成する黄色粉末を濾取して、ジメチル 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート (15.79 g) を得る。

濾液を減圧濃縮して得る黒色油状生成物 (25 g) をシリカゲル (250 g) カラムクロマトグラ

フィーに付し、酢酸エチルとトルエンとの混液 (1:10, v/v) で溶出して精製し、所望の化合物を含む画分を集めて減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混合物で粉碎して、同じ所望の生成物 (4.02 g) を得る。

融点 : 151-152°C

#### 製造例 7

製造例 5 および 6 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 1-メチル 3-(2-クロロエチル) 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 152.5-154°C

(2) 1-メチル 3-イソプロピル 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 133-134°C

(3) 1-イソプロピル 3-メチル 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 444 ( $H^+$ ), 385

(4) 1-メチル 3-(2-メトキシエチル) 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 161-162°C

(5) 1-メチル 3-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

IR (film) : 1730, 1680, 1530, 1360.

1230  $cm^{-1}$

(6) ジメチル 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-ビベリジノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 164-165°C

(7) ジメチル 4-メチル-6-モルホリノ-2-(3-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 144.5-145°C

(8) ビス(2-ニコチンアミドエチル) 4-メチル-6-モルホリノ-2-(3-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

IR (film) : 3300, 1730, 1655, 1525, 1460.

1376  $cm^{-1}$

(9) 1-メチル 3-フェネチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 150.5-151°C

(10) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 417 ( $H^+$ )

(11) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 108~110°C

(12) 1-メチル 3-エチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 159~161°C

(13) 1-メチル 3-シクロペンチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 168~169°C

(14) 1-メチル 3-ベンジル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

(19) 1-メチル 3-(2-クロロエチル) 2-(2-シアノフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 175~176°C

(20) 1-メチル 3-(2-クロロエチル) 2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 124~127°C

(21) 1-メチル 3-(3-クロロプロピル) 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 161~167°C

(22) 1-(2-シアノエチル) 3-シクロペンチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

(23) 1-シクロペンチル 3-(2-シアノエ

融点 : 165~166°C

(15) 1-メチル 3-イソプロピル 2-フェニル-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 125°C

(16) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 117~118°C

(17) 1-メチル 3-第三級ブチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 127~130°C

(18) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(3-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 143~146°C

チル) 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 509 ( $H^+$ )

(24) 1-フェネチル 3-(2-シアノエチル) 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 545 ( $H^+$ )

(25) 1-メチル 3-(2-シアノエチル) 2-フェニル-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 120~122°C

(26) 1-メチル 3-シクロヘキシル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 148~150°C

(27) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(2-シアノフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 161-164°C

(28) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(4-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 118-122°C

(29) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(オトリル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 97-99°C

(30) 1-メチル 3-イソプロピル 2-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 122.5-123.5°C

ニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート(0.52g)を結晶として得る。

融点: 127-130°C

#### 製造例 9

製造例 8 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) ジメチル 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 131-134°C

(2) 1-イソプロピル 3-メチル 6-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-3,6-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 100-101°C

(3) 3-(2-メトキシエチル) 1-メチル 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 79-81°C

(31) 1-(2-シアノエチル) 3-メチル 2-(2-ニトロフェニル)-4-メチル-6-モルホリノ-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

#### 製造例 8

1-メチル 3-イソプロピル 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート(0.98g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に1N塩酸(2.42ml)を滴下する。この混合物を常温で3.5時間攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解する。溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して黄色油状生成物を得る。この生成物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混合物で粉砕し、濾取して粉末(0.62g)を得る。このようにして得られる粉末(0.61g)を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混合物からの再結晶により精製して、1-メチル 3-イソプロピル 4-メチル-2-(2-ニトロフェ

(4) 3-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 1-メチル 6-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレートおよび3-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 1-メチル 6-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-3,6-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレートの混合物

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): { 1.95 (2H, s), 2.02 (1H, s), 2.13 (1H, s), 2.22 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.53 (1H, s), 5.00 (2/3H, s), 5.53 (1/3H, t), 6.06 (2/3H, br s), 7.1-7.9 (9H, m) }

(5) ジメチル 6-ヒドロキシ-4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-3,6-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート

融点: 160-162°C

#### 実施例 1

1-メチル 3-(2-シアノエチル) 4-メチル-6-モルホリノ-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジ

カルボキシレート(78.51g)のテトラヒドロフラン(390ml)溶液に1N塩酸(190ml)を加え、混合物を38°Cで2時間攪拌し、次いで塩化ナトリウムで飽和せしめる。有機層を分取して食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をエタノールで粉砕して得る1-メチル 3-(2-シアノエチル) 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート(54.27g)を、それ以上精製せずに次の反応に使用する。

上記で得られる化合物(54.27g)のメタノール(270ml)とクロロホルム(270ml)との混合物中懸濁液に、酢酸ナトリウム(34.5g)および沃素(24.79g)を加え、混合物を常温で3.5時間攪拌する。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣を酢酸エチルで粉砕して、2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-ヒドロキシ-5-

(2) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 124-125°C

#### 実施例 3

1-メチル 3-イソプロピル 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート(1.00g)、沃素(0.68g)および無水酢酸ナトリウム(0.22g)のジオキサン(10ml)溶液を4時間還流する。さらに無水酢酸ナトリウム(0.22g)およびテトラヒドロフラン(30ml)をこれに加え、混合物をさらに2時間還流する。混合物を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル溶液を水および塩化ナトリウム飽和水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとヘキサンの混液(1:1, v/v)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、2-

メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(24.79g)を得る。

濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンで溶出、精製して、さらに目的化合物(6.22g)を得る。

融点 : 135-137°C

#### 実施例 2

実施例1と同様にして、1-メチル 3-(2-クロロエチル) 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレートおよび2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレートを得る。

(1) 1-メチル 3-(2-クロロエチル) 4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-6-オキソ-3-シクロヘキセン-1,3-ジカルボキシレート

融点 : 103-107°C

メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.60g)を黄色粘稠油状物として得る。

IR (film) : 1720, 1660, 1600, 1570, 1520,

1440, 1350, 1220, 1100,

1060  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 4

ジメチル 6-ヒドロキシ-4-メチル-2-(2-ニトロフェニル)-3,5-シクロヘキサジエン-1,3-ジカルボキシレート(0.49g)および沃素(0.18g)をメタノール(30ml)とテトラヒドロラン(8ml)との混合物に溶解する。これに無水酢酸ナトリウム(0.11g)を加え、混合物を3時間還流する。さらに沃素(0.18g)をこれに加え、混合物をさらに10.5時間還流する。溶液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル溶液を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(30g)を使用するカラムクロマトグラ



フィーに付し、塩化メチレンとヘキサンとの混液（5：3、v/v）で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して微黄色結晶を得る。結晶をジイソプロピルエーテルとヘキサンとの混合物から再結晶して、ジメチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート（0.13g）を得る。

融点：125-126°C

#### 実施例 5

実施例 1～4 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：101-102°C

(2) 2-メチル 6-フェネチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：120-121°C

(3) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロ

2,6-ジカルボキシレート

融点：53-55°C

(9) 2-メチル 6-第三級ブチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：134-136°C

(10) 2-イソプロピル 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：112.5-113.5°C

(11) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-3'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：74-76°C

(12) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：96-97°C

(13) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-トリフルオ

キシ-5-メチル-2'-フルオロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e)：346 (M<sup>+</sup>), 314, 272

(4) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ベンジルオキシビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：110.5-112°C

(5) 2-メチル 6-エチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：139-141°C

(6) 2-メチル 6-ベンジル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：123-125°C

(7) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：71-73°C

(8) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-クロロビフェニル-

ロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(14) 2-メチル 6-(3-クロロプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：108-112°C

(15) 2-シクロペンチル 6-(2-シアノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：169°C

(16) 2-フェネチル 6-(2-シアノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：98-99°C

(17) 2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点：93-96°C

(18) 2-(2-シアノエチル) 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニ

トロピフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 129~131°C

(19) 2-メチル 6-シクロヘキシル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 122~124°C

(20) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 90~91°C

(21) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-4'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 117~119°C

(22) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-メチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 342

(23) 2-メチル 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-メトキシビフェニル

アミド(28ml)中混合物に常温で滴下する。30°Cで3時間攪拌後、混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(16.01g)を得る。

融点: 82.5~83.5°C (N,N-ジメチルホルムアミドとメタノールとの混合物から再結晶)

#### 実施例7

実施例6と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 88~89°C (n-ヘキサノールと酢酸エチルとの混合物から再結晶)

(2) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-トリフ

-2,6-ジカルボキシレート

融点: 102~104°C

(24) 2-(2-シアノエチル) 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(25) ジメチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-3'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(26) 2-メチル 6-(2-メトキシエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(27) ビス(2-ニコチンアミドエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-3'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

#### 実施例6

クロロメチルメチルエーテル(4.75g)を2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(13.34g)および炭酸カリウム(5.28g)のN,N-ジメチルホルム

ルオロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 460 (M<sup>+</sup>), 429

(3) 2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 109~110°C

(4) 2-メチル 6-(3-クロロプロピル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 445 (-OCH<sub>3</sub>)

(5) 2-イソプロピル 6-メチル 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (Nujol): 1710 cm<sup>-1</sup>

(6) 2-シクロペンチル 6-(2-シアノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (Nujol): 1720, 1710 (肩) cm<sup>-1</sup>

(7) 2-フェネチル 6-(2-シアノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat): 2250, 1715  $\text{cm}^{-1}$

(8) 2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (Nujol): 1715  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 8

2-メチル 6-(2-シアノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (14.0 g) のメタノール (70ml) およびテトラヒドロフラン (35ml) 混合物溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (36ml) を加え、混合物を常温で30分間攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルで洗浄し、1 N 塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をエタノールとジイソプロピルエーテルとの混合物

キシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-6-カルボン酸

融点: 140-141°C

(5) 6-シクロペンチルオキシカルボニル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2-カルボン酸

(6) 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]カルボニル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2-カルボン酸

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1720  $\text{cm}^{-1}$

(7) 2-メトキシカルボニル-3-メトキシメトキシ-5-メチルビフェニル-6-カルボン酸

融点: 138.5-140.5°C

(8) 6-メトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2-カルボン酸

#### 実施例 10

五塩化燐 (2.72 g) を 2-メトキシカルボニル-3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニ

から再結晶して、2-メトキシカルボニル-3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-6-カルボン酸 (8.08 g) を得る。濾液の溶媒を減圧下に留去し、残渣の固体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混合物から再結晶して、さらに目的化合物 (0.62 g) を得る。

融点: 150-151.5°C

#### 実施例 9

実施例 8 と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-6-カルボン酸

融点: 179-182°C

(2) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボン酸

融点: 221°C (分解)

(3) 2-メトキシカルボニル-3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェニル-6-カルボン酸

(4) 2-メトキシカルボニル-3-メトキシメ

トロビフェニル-6-カルボン酸 (2.45 g) のクロロホルム (75ml) 溶液に 1.5 ないし 2.5°C で少量ずつ分割して加える。混合物を 5°C 未満の温度で 30 分間攪拌し、次いでこれに 4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (15.0 g) のクロロホルム (25ml) 溶液を -8 ないし -4°C で滴下する。常温で 8 日間攪拌後、混合物の溶媒を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液で溶出、精製して得る 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (2.55 g) をジイソプロピルエーテルから再結晶して純物質 (2.10 g) を得る。濾液を減圧濃縮してさらに目的化合物 (0.06 g) を残渣から得る。

融点: 104-105°C

## 実施例11

実施例10と同様にして以下の化合物を得る。

- (1) 2-メチル 6-(3-ジメチルアミノプロピル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 460 ( $H^+$ ), 443, 429

- (2) 2-メチル 6-(2-ジメチルアミノエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat) : 2800, 2750, 1730 (肩),

1710  $cm^{-1}$

- (3) 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 495 ( $H^+$ ), 464

- (4) 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-

IR (neat) : 1730 (肩), 1715  $cm^{-1}$

- (9) 2-メチル 6-(4-ジメチルアミノブチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat) : 1730 (肩), 1710  $cm^{-1}$

- (10) 2-メチル 6-(5-ジエチルアミノ-3-ペンチニル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 513 ( $H^+$ ), 495

- (11) 2-メチル 6-(E)-4-ジエチルアミノ-2-ブテニル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat) : 1720  $cm^{-1}$

- (12) 2-メチル 6-(4-ジメチルアミノ-2-ブチニル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

- 2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 452 ( $H^+$ ), 421

- (5) 2-第三級ブトキシカルボニルメチル 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

- (6) 2-(4-ジエチルアミノ-2-ブチニル) 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

Mass (m/e) : 508

- (7) 2-メトキシカルボニルメチル 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 91-92°C

- (8) 2-メチル 6-(4-ジエチルアミノ-2-ブチニル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat) : 1725  $cm^{-1}$

- (13) 2-メチル 6-ジエチルアミノエチルチオエチル 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 535 ( $H^+$ )

- (14) 2-メチル 6-(4-ピペリジノブチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 514 ( $H^+$ )

- (15) 2-メチル 6-ジエチルアミノエトキシエチル 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 517 ( $H^+$ ), 503, 487

- (16) 2-メチル 6-(4-ピペリジノ-2-ブチニル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat) : 1730  $cm^{-1}$

(17) 2-メチル 6-[4-(4-メチル-1-ビペラジニル)-2-ブチニル] 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 525 ( $M^+$ ), 507

(18) 2-メチル 6-[4-(4-メチル-1-ビペラジニル)ブチニル] 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (neat): 1725  $\text{cm}^{-1}$

(19) 2-メチル 6-(2,3-エポキシプロピル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 431 ( $M^+$ ), 399, 385, 354

(20) 2-メチル 6-(1-アセチル-4-ビペリジル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 183-184°C

トキシカルボニルエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 503, 401

(26) 2-メチル 6-(C(S)-1-第三級ブトキシカルボニルエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 503, 401

(21) 2-(3-第三級ブトキシカルボニルプロピル) 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 110-111°C

(22) 2-第三級ブトキシカルボニルメチル 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点: 135°C

(23) 2-メチル 6-(3-第三級ブトキシカルボニルプロピル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e): 517 ( $M^+$ ), 486, 461

(24) 2-メチル 6-第三級ブトキシカルボニルメチル 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

IR (Nujol): 2970, 1730, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

(25) 2-メチル 6-(C(R)-1-第三級ブ

#### 実施例12

2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(2.57 g) および N-メチルベンジルアミン(1.93 g) の N,N-ジメチルホルムアミド(7.7ml) 中混合物を 100°C に 2 日間加熱する。冷後、反応混合物を水中に注いで酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの混液で溶出、精製して、2-メチル 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(1.07 g)を得る。

IR (neat): 1730, 1715  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例13

実施例12と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-(2-ジエチルアミノエチ

ル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-  
-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-  
ート

Mass (m/e) : 474 ( $M^+$ ), 457, 443

(2) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-  
ビペラジニル)エチル] 3-メトキシメトキシ-  
5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-  
ジカルボキシレ-ート

IR (neat) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

(3) 2-メチル 6-(2-モルホリノエチル)  
3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニ-  
トロビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 487 ( $M^+$ ), 456

(4) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-  
ビペラジニル)エチル] 3-メトキシメトキシ-  
5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェ-  
ニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 493 ( $-OCH_3$ )

(5) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-  
ビペラジニル)エチル] 3-メトキシメトキシ-

-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-  
ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 450 ( $-OCH_3$ )

(6) 2-メチル 6-[2-(4-(2-メトキ-  
シフェニル)-1-ビペラジニル)エチル] 3-  
メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロ-  
ビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

(7) 2-メチル 6-[2-(4-(2-ヒドロ-  
キシエチル)-1-ビペラジニル)エチル] 3-  
メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロ-  
ビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 531 ( $M^+$ ), 514, 500

(8) 2-メチル 6-[2-(4-(ビペリジ-  
ノ)ビペリジノ)エチル] 3-メトキシメトキ-  
シ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-  
ジカルボキシレ-ート

IR (neat) : 1730 (肩), 1710  $\text{cm}^{-1}$

(9) 2-メチル 6-(3-ビペリジノプロピル)  
3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニ-  
トロビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 1715  $\text{cm}^{-1}$

(10) 2-メチル 6-(2-ビペリジノエチル)  
3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニ-  
トロビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 486 ( $M^+$ )

(11) 2-メチル 6-[3-(4-メチル-1-  
ビペラジニル)プロピル] 3-メトキシメト-  
キシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-  
2,6-ジカルボキシレ-ート

Mass (m/e) : 515 ( $M^+$ ), 498

#### 実施例14

2-メチル 6-(2-クロロエチル) 3-  
メトキシメトキシ-5-メチル-2'-トリフ-  
ルオロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシ-  
レ-ート(4.02g)、チオフェノール(0.95ml)、  
沃化ナトリウム(0.27g)および炭酸カリウム  
(3.07g)のN,N-ジメチルホルムアミド(6  
ml)中混合物を室温で10時間攪拌する。反応混-  
合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を  
水および食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮する。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製  
して、2-メチル 6-(2-フェニルチオエチ-  
ル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-  
トリフルオロメチルビフェニル-2,6-ジカ-  
ルボキシレ-ート(2.52g)を得る。

融点 : 85-87°C

#### 実施例15

実施例14と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-(2-フェニルチオエチ-  
ル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-  
シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-  
ート

融点 : 106-109°C

(2) 2-メチル 6-(2-フェニルチオエチ-  
ル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-  
ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレ-  
ート

Mass (m/e) : 511 ( $M^+$ ), 480

**実施例16**

2-メチル 6-(2-フェニルチオエテル)

3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (6.52 g) のクロロホルム (30ml) 溶液に室温で m-クロロ過安息香酸 (5.30 g) のクロロホルム (40ml) 溶液を加え、同温で2時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-メチル 6-(2-フェニルスルホニルエテル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (7.00 g) を得る。

Mass (m/e) : 523 (M<sup>+</sup>), 492, 464**実施例17**

実施例16と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-(2-フェニルスルホニルエテル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェニル-2,6-

Mass (m/e) : 516 (M<sup>+</sup>), 484**実施例19**

2-第三級ブトキシカルボニルメチル 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (0.64 g) の蟻酸 (4.5ml) 溶液を室温で6時間放置した後減圧濃縮して、2-カルボキシメチル 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (0.42 g) を得る。

Mass (m/e) : 443

**実施例20**

実施例19と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-(3-カルボキシプロピル) 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 169~170°C

(2) 2-カルボキシメチル 6-メチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 566 (M<sup>+</sup>), 535

(2) 2-メチル 6-(2-フェニルスルホニルエテル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 543 (M<sup>+</sup>), 512**実施例18**

2-メチル 6-(2,3-エポキシプロピル)

3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (0.20 g) およびピペリジン (0.05ml) のジオキサン (1 ml) 溶液を100°Cで7時間攪拌する。反応混合物を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール, 15 : 1 v/v) で精製して、2-メチル 6-(2-ヒドロキシ-3-ピペリジノプロピル)-3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート (0.15 g) を得る。

Mass (m/e) : 389 (M<sup>+</sup>), 342

(3) 2-メチル 6-(3-カルボキシプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 157~159°C

(4) 2-メチル 6-カルボキシメチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 157~159°C

(5) 2-メチル 6-(R)-1-カルボキシエテル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 403, 357

(6) 2-メチル 6-(S)-1-カルボキシエテル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

Mass (m/e) : 403, 357

**実施例21**

2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-メトキシメトキシ-5-メチル-

2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.47g)のクロロホルム(5ml)溶液に、メタノール中塩化水素(0.15g/ml、1ml)を加え、溶液を1.5時間還流する。冷後、溶液を減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで粉砕して、2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩(0.35g)を得る。

融点: 124°C(分解)

#### 実施例22

2-メチル 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-メトキシメトキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.89g)のジエチルエーテル(3ml)溶液に、メタノール中塩化水素(0.15g/ml、9ml)を加える。常温で1時間攪拌後、溶媒を留去する。これに炭酸水素ナトリウム水溶液を加え(pH9)、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

融点: 183-185°C(分解)

(3) 2-メチル 6-(2-ジエチルアミノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点: 140-142°C(分解)

(4) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点: 196-197°C(分解)

(5) 2-メチル 6-(2-モルホリノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点: 197-198°C(分解)

(6) 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

Mass (m/e): 408 (M<sup>+</sup>)

で乾燥して減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの混液で溶出、精製して、2-メチル 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレートを得る。

IR (neat): 1720, 1665 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例23

実施例21、22と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-メチル 6-(3-ジメチルアミノプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点: 193°C(分解)

(2) 2-メチル 6-(2-ジメチルアミノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

(7) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点: 199-202°C(分解)

(8) 2-メチル 6-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-シアノビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点: 184°C(分解)

(9) 2-メチル 6-[2-{N,N-ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ}エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点: 159-160°C(分解)

(10) 2-メチル 6-[2-{4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩



Mass (m/e) : 549 ( $M^+$ ), 532

(11) 2-メチル 6-[2-{4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル}エチル]  
3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビ  
フェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸  
塩

Mass (m/e) : 487 ( $M^+$ ), 470, 456

(12) 2-メチル 6-[3-{4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル}プロピル]  
3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビ  
フェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸  
塩

Mass (m/e) : 501 ( $M^+$ ), 484, 470

(13) 2-メチル 6-[3-{4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}プロピル]  
3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビ  
フェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸  
塩

Mass (m/e) : 563 ( $M^+$ ), 546

(18) 2-メチル 6-(5-ジエチルアミノ-3-ペンチニル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

Mass (m/e) : 469 ( $M^+-HCl$ ), 451

(19) 2-メチル 6-(E)-4-ジエチルアミノ-2-ブチニル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2430, 2350, 1720, 1665  $cm^{-1}$ 

(20) 2-メチル 6-(4-ジメチルアミノ-2-ブチニル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2250, 1720, 1660  $cm^{-1}$ 

(21) 2-メチル 6-ジエチルアミノエチルチオエチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

Mass (m/e) : 491 ( $M^+-HCl$ )

(14) 2-メチル 6-[3-{N,N-ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ}プロピル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

Mass (m/e) : 445 ( $-OCH_3$ )

(15) 2-メチル 6-[2-{4-(ピペリジノ)ピペリジノ}エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点 : 201-203°C (分解)

(16) 2-メチル 6-(4-ジエチルアミノ-2-ブチニル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3350, 2300, 1720, 1670  $cm^{-1}$ 

(17) 2-メチル 6-(4-ジメチルアミノブチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点 : 146°C (分解)

(22) 2-メチル 6-(3-ピペリジノプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点 : 163-165°C (分解)

(23) 2-メチル 6-(2-ピペリジノエチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点 : 203°C (分解)

(24) 2-メチル 6-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点 : 178-182°C (分解)

(25) 2-メチル 6-(4-ピペリジノブチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2610, 2450, 2350, 1720,1670  $cm^{-1}$ 

(26) 2-メチル 6-ジエチルアミノエトキシ

エチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3400, 2550, 2450, 1720.

1670 cm<sup>-1</sup>

(27) 2-メチル 6-(4-ピペリジノ-2-ブチル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2450, 2300, 1730, 1670 cm<sup>-1</sup>

(28) 2-メチル 6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ブチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点 : 135-136°C (分解)

(29) 2-メチル 6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・二塩酸塩

融点 : 141-142°C

のp-トルエンスルホン酸・一水化物よりなる混合物を80°Cで6時間加熱する。冷後、炭酸水素ナトリウムの水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液で溶出、精製して、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル] 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.87g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.00-2.50 (4H.m), 2.10 (9H.s), 2.20 (3H.s), 3.40 (2H.s), 3.50-4.15 (4H.m), 6.86 (1H.s), 7.10-7.60 (8H.m), 7.95-8.13 (1H.m)

#### 実施例25

実施例24と同様にして以下の化合物を得る。

(1) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-イソプロピル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-

(30) 2-メチル 6-(2,3-ジヒドロキシプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート  
Mass (m/e) : 405 (M<sup>+</sup>)

(31) 2-メチル 6-(2-ヒドロキシ-3-ピペリジノプロピル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点 : 183-184°C (分解)

(32) 2-メチル 6-(1-メチル-4-ピペリジル) 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-トリフルオロメチルビフェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩

融点 : 85-91°C

#### 実施例24

2-メチル 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(1.50g)、2-(N,N-ジメチルアミノ)エタノール(3.35g)および触媒量

-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 166-168°C

(2) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

融点 : 105°C

(3) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 8-フェネチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(4) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-ベンジル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(5) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-エチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(6) 2-(3-ジメチルアミノプロピル) 6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル]

ル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロ  
ロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート

(7) 2-(3-ジメチルアミノプロピル) 6-  
シクロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-  
2'-ニトロロビフェニル-2,6-ジカルボキシ  
レート・塩酸塩

Mass (m/e) : 470

(8) 2-(2-ジメチルアミノエチル) 6-シ  
クロヘキシル 3-ヒドロキシ-5-メチル-  
2'-ニトロロビフェニル-2,6-ジカルボキシ  
レート・塩酸塩

Mass (m/e) : 470

(9) 2-(2-ジエチルアミノエチル) 6-シ  
クロペンチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-  
2'-ニトロロビフェニル-2,6-ジカルボキシ  
レート・塩酸塩

Mass (m/e) : 484

#### 実施例26

2-メチル 6-ジエチルアミノエチルチオエ  
テル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニト

(0.97 g)を得る。

IR (neat) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例28

実施例27と同様にして、2-メチル 6-[2  
-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル]  
3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロロビ  
フェニル-2,6-ジカルボキシレート・塩酸塩  
を得る。

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 1725, 1710, 1665  $\text{cm}^{-1}$

ロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.10  
g)の塩化メチレン(10ml)溶液に氷冷下m-ク  
ロロ過安息香酸(37mg)を加え同温で30分間攪拌  
する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液お  
よび食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾  
燥させる。溶媒を留去して、残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーで精製して、2-メチ  
ル 6-ジエチルアミノエチルスルフィニルエチ  
ル 3-ヒドロキシ-5-メチル-2'-ニトロ  
ロビフェニル-2,6-ジカルボキシレート(0.05  
g)を得る。

IR (neat) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例27

2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]  
6-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミ  
ノ)エチル] 3-ヒドロキシ-5-メチル-  
2'-ニトロロビフェニル-2,6-ジカルボキシ  
レート(0.97 g)の塩化メチレン(2 ml)溶液  
に、メタノール中塩化水素(0.15 g/ml、1.5 ml)  
を加え、溶媒を減圧下に留去してその二塩酸塩

特許出願人：藤沢薬品工業株式会社

代理人：弁理士 青木 高



第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>5</sup>		識別記号	庁内整理番号
// A 61 K	31/19	AAT	
	31/235	ACV	
	31/275		
	31/33		
	31/445		7375-4C
C 07 C	255/55		7327-4H
	255/57		7327-4H
C 07 D	211/22		7242-4C
	295/14	A	6742-4C